

10 Rec'd PCT/PTC 27 SEP 2004

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

P o s i l o
C e r t i f i c a t e

REC'D 01 APR 2003

WIPG EST

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

26.3.2002 (26.mar.2002)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200200086

(54) Naziv (*Title*):

Postopek za pripravo 4-oksitetrahidropiran-2-onov

Ljubljana, 21.3.2003

Janez Milač
svetovalac direktorja



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

- ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA -

1. Naslov za obveščanje:

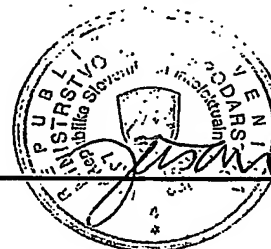
Patentna pisarna, d.o.o.
Čopova 14, p.p. 1725
SI-1001 Ljubljana

e-mail: pisarna@patent.si
telefon: 200 19 00
faks: 426 40 79

šifra: 28904
ING.RO/MN

Potrdilo o prejemu prijave (izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 26.3.2002
Številka prijave: P-200200086
Žig urada in podpis:



2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

KRKA tovarna zdravil, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 NOVO MESTO

3. Zastopnik: Patentna pisarna d.o.o., Ljubljana

Registrska številka: 105

4. Izumitelj: (priimek, ime in naslov)

Dr. Pavel ZUPET, univ.dipl.kem., Mlinarska 15, 8000 Novo mesto
Dr. Silvo ZUPANČIČ, univ.dipl.kem., Seidlova 34, 8000 Novo mesto
Dušan KRAŠOVEC, univ.dipl.inž.kem.inž., Šentrupert 82, 8232 Šentrupert

5. Naziv izuma: Postopek za pripravo 4-oksitetrahidropiran-2-onov

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:



- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
☐ predhodna objava po preteku _____ mesecev
☐ prijava je izložena iz prijave številka: _____

8. Izjave:

- ☐ izjava o skupnem predstavniku: _____

9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima 11 strani
☒ patentni zahtevek (zahtevki), ki ima(jo) 3 strani; število zahtevkov: 12
☐ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: _____
☒ povzetek
☒ potrdilo o plačilu prijave pristojbine
☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
☒ generalno pooblastilo zastopniku št. 800
☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.; _____
☐ potrdilo o razstavnici prednostni pravici
☐ podatki o drugih prijaviteljih
☐ podatki o drugih izumiteljih
☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu
☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki

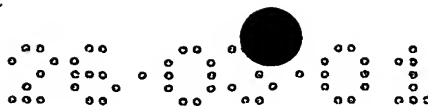
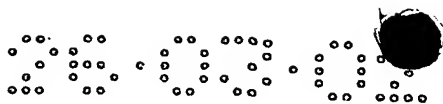
 REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Ljubljana, 26.03.2002 Projeto dne:	26 -03- 2002 Osebna oddaja: <input checked="" type="checkbox"/>
Podpis: 	Oddano priporočeno dne:
Šifra:	Poštna številka: 5001

Ljubljana, 26.03.2002

Obrazec SIPO P-1

PATENTNA PISARNA, d.o.o.
LJUBLJANA

Priimek, ime in podpis prijavitelja (zastopnika)



KRKA, d.d., Novo mesto

Postopek za pripravo 4-oksitetrahidropiran-2-onov

Področje tehnike, v katero spada izum

Izuma spada na področje organske kemije in se nanaša na postopek za pripravo inhibitorjev HMG-CoA reduktaze, kot je npr. simvastatin, z desililiranjem 4-sililoksitetrahidropiran-2-onov, prednostno *terc.*-butildimetilsilil zaščenega simvastatina, z reagentom trietilamin trihidrofluoridom.

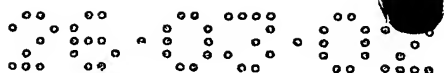
Tehnični problem

Večina znanih reagentov za desililiranje (odstranjevanje sililne zaščitne skupine) zaradi svoje narave povzroča tvorbo stranskih produktov in odpiranje laktonskega obroča, kar ni zaželeno. Zaradi nastajanja stranskih produktov je treba uporabiti dodatna čiščenja in kristalizacije učinkovin. Z uporabo navedenega reagenta nam je uspelo rešiti navedene probleme.

Stanje tehnike

Poznavanje metabolizma holesterola in njegove vloge pri pojavu ateroskleroze kot koronarne bolezni je izrednega pomena za zmanjševanje kardiovaskularnih obolenj. Hiperholesterolemijo danes zdravijo z različnimi farmacevtskimi učinkovinami, kot so: lovastatin, pravastatin, simvastatin, mevastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin ter drugi derivati in analogi, ki so znani kot inhibitorji HMG-CoA reduktaze (3 hidroksi-3-metil-glutaril koencim A).

Ključna stopnja pri biosintezi holesterola je redukcija HMG-CoA v mevalonsko kislino, ta pa povzroča nastanek več kot polovico celotnega holesterola v krvi.



Različne fermentacijske antihiperholesterolemike pridobivajo s pomočjo različnih rodov mikroorganizmov: *Aspergillus*, *Monascus*, *Amycolatopsis*, *Nocandia*, *Mucor* in *Penicillium*. Nekateri novi tovrstni proizvodi so pridobljeni s kemijskimi metodami iz fermentacijskih proizvodov, kot sta pravastatin in simvastatin, ali pa so sintetizirani po večstopenjski sintezi, kot npr. fluvastatin in atorvastatin.

Postopke za pripravo simvastatina lahko razdelimo v dve skupini, in sicer na postopke, pri katerih se izvaja direktno metiliranje stranske verige lovastatina, in na postopke, pri katerih se izvaja hidroliza lovastatina, čemur sledi aciliranje hidroksilne skupine na heksahidro naftalenskem obroču.

Postopki z direktnim metiliranjem stranske verige lovastatina so opisani npr. v: EP 137445, EP 299656, WO 98/32751, US 5393893, EP 864569, EP 864560.

Postopki z aciliranjem so opisani npr. v EP 33538, kjer se sinteza simvastatina izvede z deaciliranjem lovastatina in kasnejšim aciliranjem nastalega produkta z 2,2-dimetilbutanoil kloridom. Ta in podobni postopki sinteze simvastatina in njegovih derivatov ter analogov uporabljajo sililno zaščito za 4-hidroksi skupino. Znani so različni postopki za desililiranje, ki se navadno izvede v zadnji stopnji sinteze.

V EP 33538 je opisana odstranitev sililne zaščitne skupine z uporabo tetrabutylamonijevega fluorida (TBAF) v očetni kislini, v EP 349063 pa je opisana hidroliza sililne zaščite s TBAF v zmesi očetne in trifluorocetne kisline. Slabosti tega reagenta so v njegovi visoki ceni, nujnosti uporabe tetrahidrofurana kot reakcijskega topila, ki ga je težko regenerirati, in v tem, da je potreben 3-4 molski prebitek reagenta glede na sililno zaščiteni simvastatin.

V EP 331 240 je opisana uporaba HF v piridinu in acetonitrilu. Uporaba HF ni primerna za industrijsko izdelavo zaradi strupenosti, velike korozivnosti reagenta in težke manipulacije.

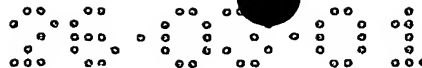
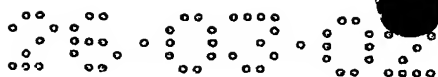
V EP 444 888 je opisana uporaba borovega trifluorid eterata kot reagenta za desililiranje, ki lahko poteka v različnih topilih, kot so acetonitril, THF, metilen klorid, etil acetat. Uporaba BF_3 eterata ni priporočljiva zaradi vnetljivosti reagenta, posebno v večjem, industrijskem obsegu.

Pri izvajanju odstranitve zaščitnih skupin 4-sililoksitetrahidropiran-2-onov z metansulfonsko kislino, kot je npr. opisano v WO 01/72734, pride do odprtja laktonskega obroča, zato ta postopek zahteva dodatno sintezno stopnjo zapiranja laktonskega obroča.

V WO 00/46217 je opisana uporaba amonijevega fluorida in amonijevega hidrogendifluorida v prisotnosti kisline, npr. očetne kisline. Slabost postopka je, da dobimo produkt, ki slabo kristalizira, kar vpliva na čistoto in izkoristek produkta, ki ga je zato treba čistiti s kolonsko kromatografijo ali z izmenično kristalizacijo iz topil, ki se mešajo z vodo, in topil, ki se ne mešajo z vodo.

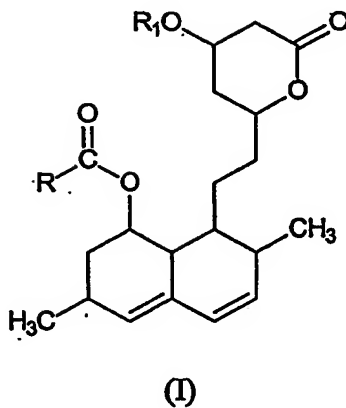
V WO 01/45484 je opisana uporaba koncentrirane HCl . Slabost postopka je tvorba znatnih količin simvastatin kisline, približno 10 %, zato pa je potrebna dodatna stopnja laktonizacije, pri kateri pride do tvorbe dimerne nečistote. V opisu in v Primerih navajajo, da se laktonizacija izvaja v metilen kloridu v prisotnosti kisline, npr. p-toluensulfonske kisline, kar pomeni, da stopnji odstranitve zaščite sledi stopnja laktonizacije, v kateri pride do tvorbe dimerne nečistote.

Reagent TEA.3HF (trietilamin trihidrofluorid) je znan iz literature kot reagent, tako za fluoriranje kot tudi za desililiranje, kot je opisano v J. Pract. Chem./Chem.-Ztg. (1996), 338 (2), 99-113. V patentu JP 8027152 je navedena njegova uporaba za desililiranje karbapenem silil estrov in v US 5552539 je navedena njegova uporaba za desililiranje v postopku sinteze ribonukleinskih kislin. V Carbohydrate Research 166 (1987), 309-313 je navedena uporaba tega reagenta za desililiranje primarnih alkoholov, kjer reakcija poteče z dobrimi izkoristki.



Opis izuma

Predmet predloženega izuma je postopek za pripravo 4-oksitetrahidropiran-2-onov s formulo I



kjer

R pomeni C_{1-12} -alkilno skupino in

R_1 pomeni H,

pri katerem spojini s formulo (I), kjer R pomeni, kot je navedeno zgoraj, in R_1 pomeni sililno zaščitno skupino, odstranimo sililno zaščitno skupino s trietilamin trihidrofluoridom v organskem topilu, zmesi organskih topil ali brez topila in izoliramo dobljeno spojino.

Spojine s formulo (I), kjer R_1 pomeni H, so učinkovite antihiperholesteremične spojine, njihov najznačilnejši predstavnik pa je simvastatin.

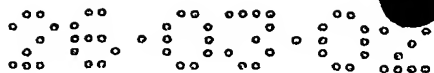
Skupina R v formuli (I) lahko pomeni razvejeno ali nerazvejeno C_{1-12} -alkilno skupino ali ciklično C_{3-10} -alkilno skupino, prednostno C_5 -alkilno skupino, predvsem skupino $CH_3CH_2C(CH_3)_2$.

Zaščitne skupine R_1 so sililne zaščitne skupine, ki se uporabljajo za zaščito hidroksi skupin, kot so trisubstituirane sililne skupine, npr. trimetilsililna, trietilsililna, dimetilizopropilsililna, *tert*-butildimetilsililna, (trifenilmetil)dimetilsililna, *tert*-butildifenilsililna, diizopropilmetilsililna, triizopropilsililna, trifenilsililna, difenilmetilsililna, dietilizopropilsililna, dimetilheksilsililna, tribenzilsililna, tri-*p*-ksililsililna, *tert*-butilmetoksifenilsililna, prednostno *tert*-butildimetilsililna in trimetilsililna skupina.

Postopek za pripravo spojin s formulo (I), kjer R_1 pomeni H, izvedemo tako, da spojino s formulo (I), kjer R_1 pomeni sililno zaščitno skupino, obdelujemo s TEA.3HF v organskem topilu, v zmesi organskih topil ali brez topila. Kot organsko topilo lahko uporabimo halogenirana organska topila, ogljikovodike, aromatske ogljikovodike, estre, etre, amide, amine, nitrile, karbonate, sulfoksido, npr. 1,4-dioksan, butil acetat, izopropil acetat, etil acetat, metilen klorid, acetonitril, dimetilsulfoksid, dimetilformamid, dimetilacetamid, toluen, ksilen, tetrahidrofuran, dimetil karbonat, dietil karbonat, cikloheksan, trietilamin in druga organska topila in zmesi organskih topil. Reakcijo desililiranja lahko izvedemo pri temperaturi v območju od 0 °C do vrelišča organskega topila oz. reakcijske zmesi, prednostno v območju med sobno temperaturo in 50 °C.

Ker vsebuje reagent za desililiranje TEA.3HF v molekuli 3 mole HF, ga v praksi uporabljamo od 0,3 mola dalje na 1 mol zaščitene spojine s formulo (I), prednostno od 0,3 do 1,5 mola na 1 mol zaščitene spojine s formulo (I). Trajanje reakcije je odvisno od izbranih pogojev, kot so temperatura, topilo, prebitek reagenta.

Po končani reakciji desililiranja, ki poteče pri optimalnih pogojih kvantitativno, preostane v reakcijski zmesi manj kot 1 % izhodne spojine, pri čemer ne pride do bistvenega odpiranja laktonskega obroča. Značilno za to reakcijsko stopnjo je, da ne dobimo dodatnih nečistot, kot so simvastatin dimer, acetatni ester simvastatina, eksometilen simvastatin, dehidrosimvastatin, ki so lahko problematične pri postopkih, znanih iz stanja tehnike.



V nadaljnjem poteku čiščenja kvantitativno odstranimo le nečistote, ki nastanejo v predhodnih fazah. Za izolacijo spojine s formulo (I), kjer R_1 pomeni H, lahko uporabimo znane in standardne postopke.

Tako lahko po končanem desililiranju reakcijsko zmes razredčimo s slabo polarnim topilom, kot so npr. ogljikovodiki; aromatski ogljikovodiki, npr. toluen; etri, npr. *terc*-butil eter, dietil eter; estri, npr. etil acetat, propil acetat, izopropil acetat, butil acetat, izobutil acetat, *terc*-butil acetat; halogenirani ogljikovodiki, npr. metilen klorid, in podobni.

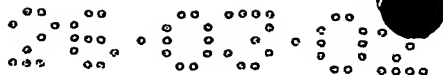
Po končanih izpiranjih organsko fazo koncentriramo in produkt oborimo z nepolarnimi topili, kot so npr. alkani, npr. heksan, heptan, cikloheksan; petrol eter; halogenirani ogljikovodiki, npr. metilen klorid, kloroform in klorobutan. Dobljen surov produkt je po izolaciji zelo čist, HPLC area čistote nad 98,5 %.

Po potrebi lahko produkt prekristaliziramo po znanih postopkih iz topila ali mešanice topil, kot so npr. alkoholi, npr. metanol, etanol, izopropanol, *terc*-butanol; ketoni, npr. butil metil keton, aceton; voda; acetonitril; aromatski ogljikovodiki, npr. toluen; alkani, npr. cikloheksan, heksan, heptan; etri, npr. petrol eter; halogenirani ogljikovodiki, npr. klorobutan, metilen klorid, dikloroetan, kloroform; estri, npr. metil acetat, etil acetat, propil acetat, butil acetat, in druga topila.

Izhodno snov s formulo (I) *terc*-butildimetilsililoksi simvastatin lahko pripravimo po znanih postopkih iz stanja tehnike, navedenih npr. v: EP 33538, EP 287340 in WO 99/43665.

Terc-butildimetilsililoksi simvastatin, pripravljen po znanih postopkih iz stanja tehnike, je v obliki oljnatega produkta, ki ga je težko čistiti.

Presenetljivo smo odkrili, da lahko izhodno snov izoliramo tudi v trdni obliki. V primeru, ko dobro uparjeno oljnato spojino *terc*-butildimetilsililoksi simvastatin



7

ohladimo, tako da pride do delne ali popolne strditve olja, ter produkt nadalje raztopimo v heptanu in ponovno ohladimo, v raztopini izpade produkt, ki ga odfiltriramo in posušimo v vakuumskem sušilniku. Tako dobljeni produkt ima $T_{tal.}$ od 50 do 58 °C in HPLC area čistoto 98,82 %.

Zato je predmet predloženega izuma tudi *terc*-butildimetilsililoksi simvastatin v trdni obliki.

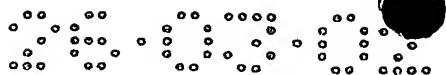
Nadaljnji predmet predloženega izuma pa je uporaba *terc*-butildimetilsililoksi simvastatina v trdni obliki za pripravo simvastatina.

Prednost postopka v smislu predloženega izuma je v tem, da pri desililiranju zaščitene simvastatina s TEA.3HF pride do znatno manjše stopnje hidrolize laktonskega obroča, ki je lahko problematična pri do sedaj znanih postopkih.

Prednost reagenta TEA.3HF je v tem, da je le-ta tekoč in topen v organskih topilih, tako da je možno izvajati desililiranje brez dodatka topil oz. v topilih, ki se hkrati uporabljajo tudi kot topila za ekstrakcijo, kot so acetati, npr. etilacetat, propilacetat, izopropilacetat, butil acetat; aromatski ogljikovodiki, npr. toluen, ksilen; halogenirani ogljikovodiki, npr. diklorometan, triklorometan; etri, npr. *terc*-butil metil eter ali cikloheksan, in druga organska topila ali zmesi organskih topil, kar bistveno olajša izolacijo v tehnološkem in ekološkem smislu.

Nadaljnja prednost reagenta TEA.3HF je, da ima nizko molsko maso ter vsebuje v molekuli tri mole vezanega fluorida, medtem ko vsebuje npr. TBAF le en mol vezanega fluorida in ima skoraj še enkrat večjo molsko maso. Iz teh razlogov porabimo količinsko bistveno manj reagenta, zato je uporaba le-tega ekonomsko in tehnološko ugodnejša. Reagent TEA.3HF je industrijsko dostopen, cenen in učinkovit.

Prednost uporabe TEA.3HF za desililiranje spojin s formulo (I), kjer R_1 pomeni sililno zaščitno skupino, je v tem, da poteka reakcija v vrsti organskih topil brez uporabe dodatnih katalizatorjev, kot so npr. kisline, npr. očetna, trifluoroocetna ali druge.



Nadaljnje prednosti uporabe tega reagenta za desililiranje so tudi v tem, da je blag in manj koroziven. Ta reagent ima pH 4, zato se lahko izvaja reakcijo desililiranja v nerjavnih in steklenih reaktorjih. Pri desililiranju ne pride do obarvanosti produktov, do nastajanja stranskih produktov ter do odpiranja laktonskega obroča.

V smislu predloženega izuma dobimo produkt z bistveno višjimi izkoristki brez dodatnih stopenj čiščenja. Glede na možnosti uporabe topil lahko desililiranje in izolacijo izvajamo v enakem topilu, kar bistveno poenostavi sam postopek priprave simvastatina.

Predloženi izum pojasnjujemo, nikakor pa ne omejujemo z naslednjimi izvedbenimi Primeri.

1. Referenčni Primer po postopku WO 00/46217

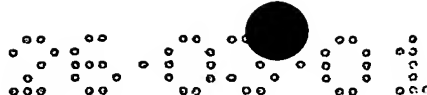
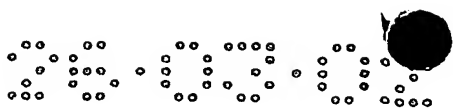
V 20 ml očetne kisline raztopimo 5,097 g (9 mmol) sililiranega simvastatina in zmes segrejemo na 45 °C ter dodamo 3,636 g (9,8 mmol) NH_4F in reakcijsko zmes mešamo v inertni atmosferi pri temperaturi 45-50 °C 5 ur. Reakcijsko zmes nato ohladimo, rahlo uparimo in ekstrahiramo 2-krat z 18 ml heptana in 3-krat z 18 ml zmesi toluena : EA v razmerju 10 : 1. Nato toluenske faze speremo z 22,7 ml vode in 3-krat z 9 ml nasičene raztopine NaHCO_3 . Organsko fazo uparimo do suhega.

Preostanek kristaliziramo iz zmesi metanola/vode in dobimo oljnat produkt (HPLC area 94,98 %).

Slabost postopka je v tem, da dobimo produkt v obliki olja, kar otežuje postopek čiščenja in dobimo celo po kristalizaciji produkt neustrezne kvalitete.

2. Referenčni Primer po postopku WO 01/45484

V 48 ml THF raztopimo 10 mmol sililiranega simvastatina in dodamo 2,5 ml 1,4-dioksana ter zmes ohladimo na 0 °C. Nato dodamo 3,5 ml konc. HCl in reakcijsko zmes mešamo pri tej temperaturi v inertni atmosferi 6 ur.



9

HPLC area % reakcijske zmesi po tem času:

Simvastatin	Simvastatin kislina	Simvastatin dimer
75,73 %	8,89 %	0,34 %

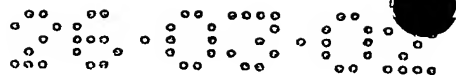
Vrednost pH zmesi naravnomo na 1,5 z dodatkom trietilamina ter jo nato uparimo do preostanka pri temperaturi pod 30 °C. Dodamo 40 ml etil acetata in 40 ml vode in zmes mešamo, ločimo in organsko fazo speremo s 40 ml nasičene raztopine NaCl. Organsko fazo sušimo z MgSO₄, filtriramo in uparimo pri temperaturi pod 35 °C. Dobimo 5,75 g oljnatega preostanka, ki ga raztopimo v 35 ml diklorometana. Tej raztopini dodamo 0,07 g *p*-toluensulfonske kisline in mešamo pri sobni temperaturi eno uro.

HPLC area % reakcijske zmesi po tem času:

Simvastatin	Simvastatin kislina	Simvastatin dimer
83,62 %	0,48 %	5,71 %

Zmes nato uparimo pri temperaturi pod 30 °C in dobimo 5,62 g oljnatega preostanka. Ta preostanek raztopimo v 15 ml etil acetata pri 40-60 °C ter dodamo 60 ml heksana. Zmes nato mešamo eno uro pri sobni temperaturi in dve uri pri 0 °C. Izpadlo oborino odfiltriramo in jo sušimo. Dobimo 2,18 g (52 %) oborine. Oborino raztopimo v 50 ml metanola in dodamo aktivno oglje ter mešamo 30 minut. Po filtraciji aktivnega oglja dodamo še 50 ml vode in hladimo pri 0 °C dve uri. Produkt odfiltriramo in sušimo v vakuumskem sušilniku dve uri. Dobimo 1,61 g (38,5 %) produkta.

Slabost postopka je odpiranje laktonskega obroča v znatni meri do 10 %, kar zahteva dodatno stopnjo laktonizacije, kjer lahko nastanejo dodatne nečistote, kot je dimerna nečistota. Kvaliteta in izkoristek produkta sta neustrezna.



Primer 1

V 10 ml tetrahidrofurana raztopimo 5,5 mmol sililiranega simvastatina in dodamo 0,41 ml (2,2 mmol) TEA.3HF in reakcijsko zmes mešamo v inertni atmosferi pri sobni temperaturi 46 ur. Reakcija poteče popolnoma in z manj kot 0,05 % simvastatin kisline - area % HPLC. Reakcijsko zmes nato razredčimo s 50 ml etil acetata ter jo speremo s 50 ml vode, 30 ml 5 % slanice ter 3-krat s 30 ml nasičene raztopine NaHCO_3 . Po obdelavi organske faze z aktivnim ogljem jo sušimo z azeotropnim odparevanjem topila. Končni produkt oborimo z dodatkom 7 ml heptana. Po ohladitvi suspenzije produkt odfiltriramo. Dobimo 1,75 g (76,1 %) simvastatina primerne čistote.

Primer 2

V 10 ml DMSO raztopimo 5,5 mmol sililiranega simvastatina in dodamo 0,58 ml (3,0 mmol) TEA.3HF in reakcijsko zmes mešamo v inertni atmosferi pri 40 °C 23 ur. Reakcija poteče popolnoma in z manj kot 0,06 % simvastatin kisline - area % HPLC. Reakcijsko zmes nato ohladimo na sobno temperaturo in jo razredčimo z 12,5 ml etil acetata in 25 ml vode, zmes mešamo in ločimo ter organsko fazo speremo s 25 ml 5 % slanice, 2-krat z 19 ml nasičene raztopine NaHCO_3 ter 1-krat z 19 ml nasičene slanice. Po obdelavi organske faze z aktivnim ogljem, jo sušimo z azeotropnim odparevanjem topila. Končni produkt oborimo z dodatkom 7 ml heptana. Po ohladitvi suspenzije produkt odfiltriramo. Dobimo 1,65 g (71,8 %) simvastatina primerne čistote.

Primer 3

V 20 ml etil acetata raztopimo 11 mmol sililiranega simvastatina in dodamo 1,8 ml (9,4 mmol) TEA.3HF in reakcijsko zmes mešamo v inertni atmosferi pri 35 °C 19 ur. Reakcija poteče popolnoma. Reakcijsko zmes nato ohladimo na sobno temperaturo in

jo razredčimo s 25 ml etil acetata ter speremo s 50 ml vode, 50 ml 5 % slanice, 2-krat s 50 ml nasičene raztopine NaHCO_3 ter 1-krat s 37 ml nasičene slanice. Po obdelavi organske faze z aktivnim ogljem, jo sušimo z azeotropnim odparevanjem topila. Končni produkt oborimo z dodatkom 13 ml heptana. Po ohladitvi suspenzije produkt odfiltriramo. Dobimo 3,50 g (76,1 %) simvastatina primerne čistote.

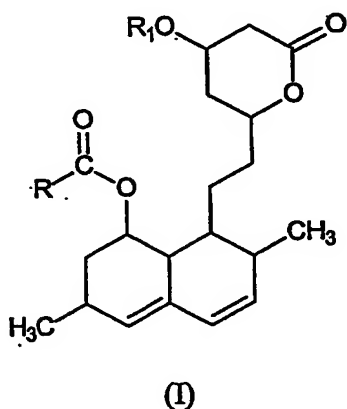
Primer 4

Priprava *terc*-butildimetilsililoksi simvastatina v trdni obliki

Dobro uparjeno oljnato spojino *terc*-butildimetilsililoksi simvastatin hladimo pri temperaturi do 5 °C preko noči, pri čemer pride do delne ali popolne strditve olja. Ta produkt raztopimo v heptanu, ohladimo in izpadli trdni produkt odfiltriramo. Trdni produkt ponovno raztopimo v heptanu, filtriramo ter hladimo preko noči. Izpadli produkt odfiltriramo in sušimo v vakuumskem sušilniku. Dobimo produkt s temperaturo tališča 50-58 °C in HPLC area 98,82 %.

Patentni zahtevki

1. Postopek za pripravo 4-oksitetrahidropiran-2-onov s formulo I



kjer

R pomeni C_{1-12} -alkilno skupino in

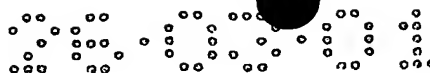
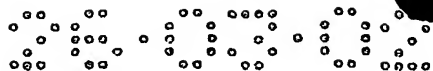
R_1 pomeni H,

označen s tem, da spojini s formulo (I), kjer R pomeni, kot je navedeno zgoraj, in R_1 pomeni sililno zaščitno skupino, odstranimo sililno zaščitno skupino s trietilamin trihidrofluoridom v organskem topilu, zmesi organskih topil ali brez topila in izoliramo dobljeno spojino.

2. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da skupina R v formuli (I) pomeni razvejeno ali nerazvejeno C_{1-12} -alkilno skupino ali ciklično C_{3-10} -alkilno skupino, prednostno C_5 -alkilno skupino, predvsem skupino $CH_3CH_2C(CH_3)_2$.

3. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da sililna zaščitna skupina R_1 v formuli (I) pomeni trisubstituirano sililno zaščitno skupino.

4. Postopek po zahtevku 3, označen s tem, da trisubstituirana sililna zaščitna skupina pomeni trimetilsililno, trietilsililno, dimetilizopropilsililno, *tert*-butildimetilsililno,



(trifenilmetil)dimetilsililno, *terc*-butildifenilsililno, diizopropilmetilsililno, triizopropilsililno, trifenilsililno, difenilmetilsililno, dietilizopropilsililno, dimetilheksilsililno, tribenzilsililno, tri-*p*-ksililsililno, *terc*-butilmetoksifenilsililno skupino, prednostno *terc*-butildimetilsililno in trimetilsililno skupino.

5. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da ga izvedemo brez katalizatorja.

6. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da kot organsko topilo ali zmes organskih topil uporabimo halogenirana organska topila, ogljikovodike, aromatske ogljikovodike, estre, etre, amide, amine, nitrile, karbonate, sulfokside, npr. 1,4-dioksan, butil acetat, izopropil acetat, etil acetat, metilen klorid, acetonitril, dimetilsulfoksid, dimetilformamid, dimetilacetamid, toluen, ksilen, tetrahidrofuran, dimetil karbonat, dietil karbonat, cikloheksan in trietilamin.

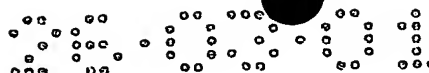
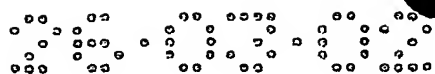
7. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da izolacijo dobljene spojine izvedemo v enakem organskem topilu.

8. Postopek po zahtevku 7, označen s tem, da kot organsko topilo uporabimo acetate, kot so etil acetat, propil acetat, izopropil acetat, butil acetat, aromatske ogljikovodike, kot sta toluen, ksilen, halogenirane ogljikovodike, kot so diklorometan, triklorometan, etre, kot so *terc*-butilmetil eter, ali zmes teh topil.

9. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da ga izvedemo pri temperaturi od 0 °C do vrelišča organskega topila oz. reakcijske zmesi, prednostno pri temperaturi od sobne do 50 °C.

10. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da uporabimo od 0,3 mola trietilamin trihidrofluorida dalje na 1 mol sililiranega produkta, prednostno od 0,3 do 1,5 mola trietilamin trihidrofluorida na 1 mol sililiranega produkta.

11. *Terc*-butildimetilsililoksi simvastatin v trdni obliki.



14

12. Uporaba *terc*-butildimetilsililoksi simvastatina v trdni obliki po zahtevku 11 za sintezo simvastatina.

Povzetek

Postopek za pripravo 4-oksitetrahidropiran 2-onov

Opisan je postopek za pripravo inhibitorjev HMG-CoA reduktaze, kot je npr. simvastatin, iz 4-sililoksitetrahidropiran-2-onov, pri katerem kot reagent za desililiranje uporabimo trietilamin trihidrofluorid. Reakcijo izvedemo v organskih topilih, zmesi le-teh ali brez topila. Za reakcijo je značilno, da ne dobimo dodatnih nečistot, poteka brez uporabe dodatnih katalizatorjev in z majhnimi prebitki reagenta.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.